

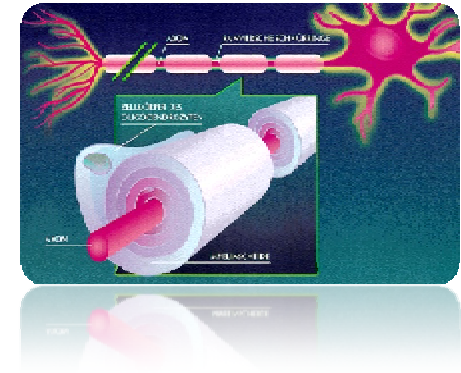
Willkommen



zum 4. Lüdenschneider

Tag der MS





Update 2012

Therapieoptionen bei MS

Referent:

Dr. med. Sebastian Schimrigk

Lüdenscheid, den 11. Februar 2012

Was sind die Behandlungsziele ?

1. Ordnung:

- Verhinderung der Erkrankung
- Heilung

2. Ordnung

- Freiheit von Behinderung
- Verhinderung von Erkrankungsprogression

3. Ordnung

- Gute (Langzeit-) Verträglichkeit
- Einfache Applikation
- Wenig Nebenwirkungen



Immunmodulatoren

Zugelassene Therapeutika

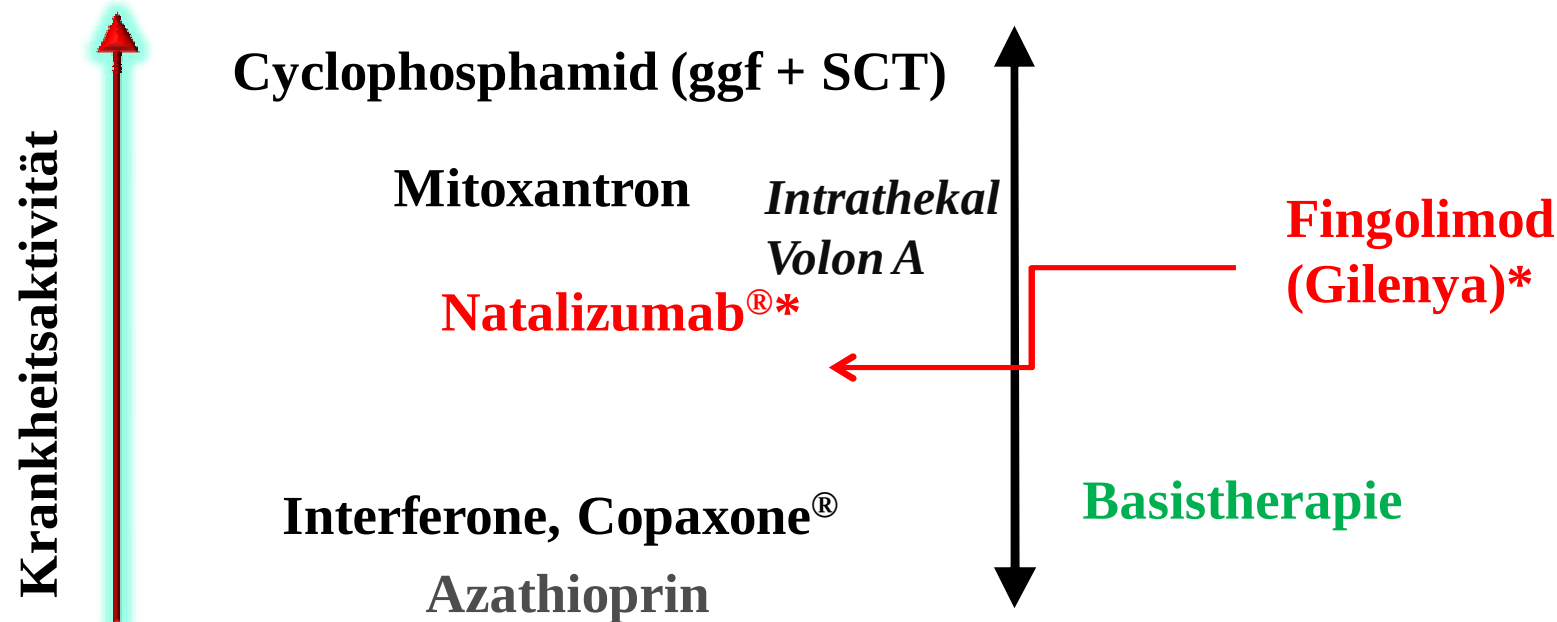
- Basistherapeutika
- Natalizumab – Tysabri®
- Fingolimod – Gilenya®

Vor der Zulassung stehende Therapeutika

- Dimethylfumarate
- Teriflunomide
- Daclizumab
- Alemtuzumab
- varia



Behandlung der aktiven MS



* eingeschränkte Zulassung

Kortikosteroidpuls

Blutaustausch (PP/IA)***

Schubtherapie

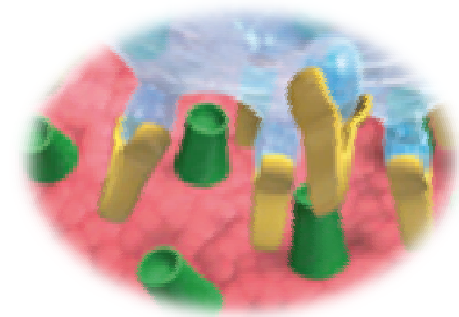
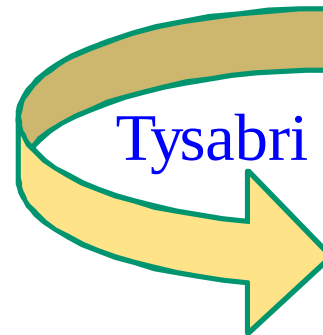
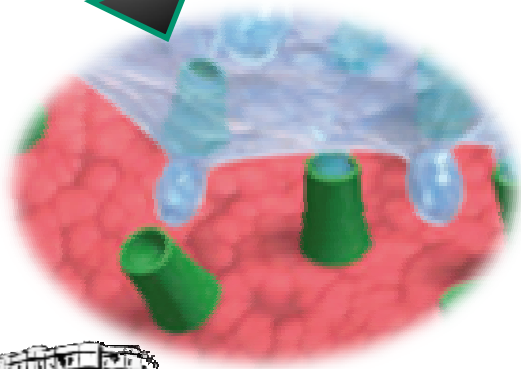
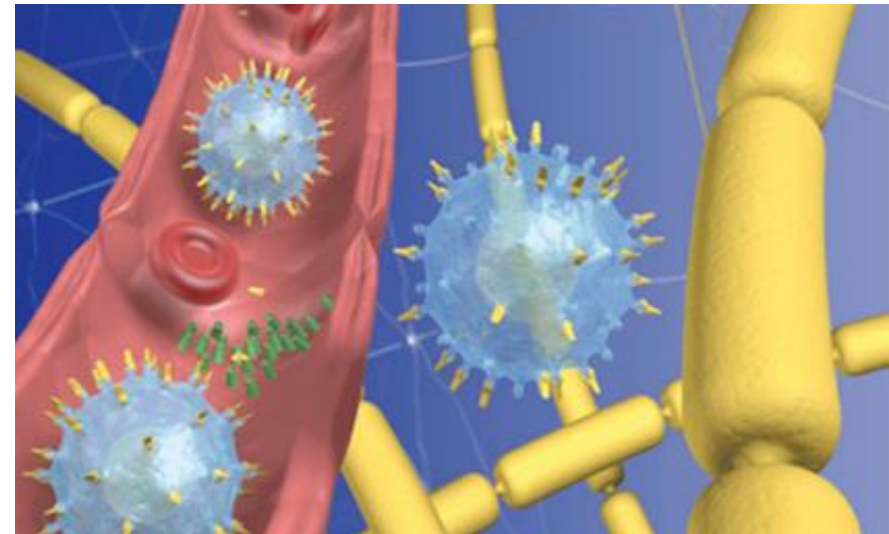
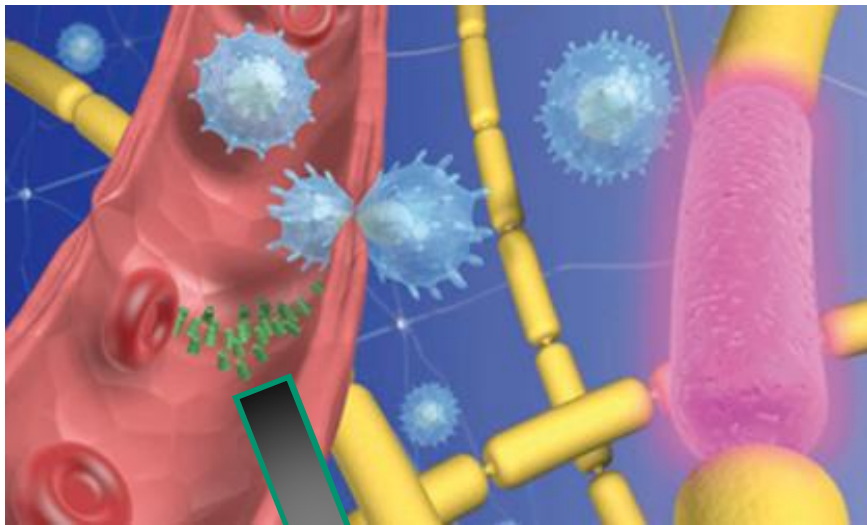


Warum „eingeschränkte Zulassung“ ?

- Medikamente, die hinsichtlich ihres Nebenwirkungsspektrums Besonderheiten aufweisen werden zunächst als „second line“ Medikamente zugelassen.
- Hier ist eine besondere Form des Monitorings erforderlich und sie sind nur freigegeben für Patienten mit sehr aktivem Verlauf oder mit zu geringem Nutzen unter Basistherapeutika.



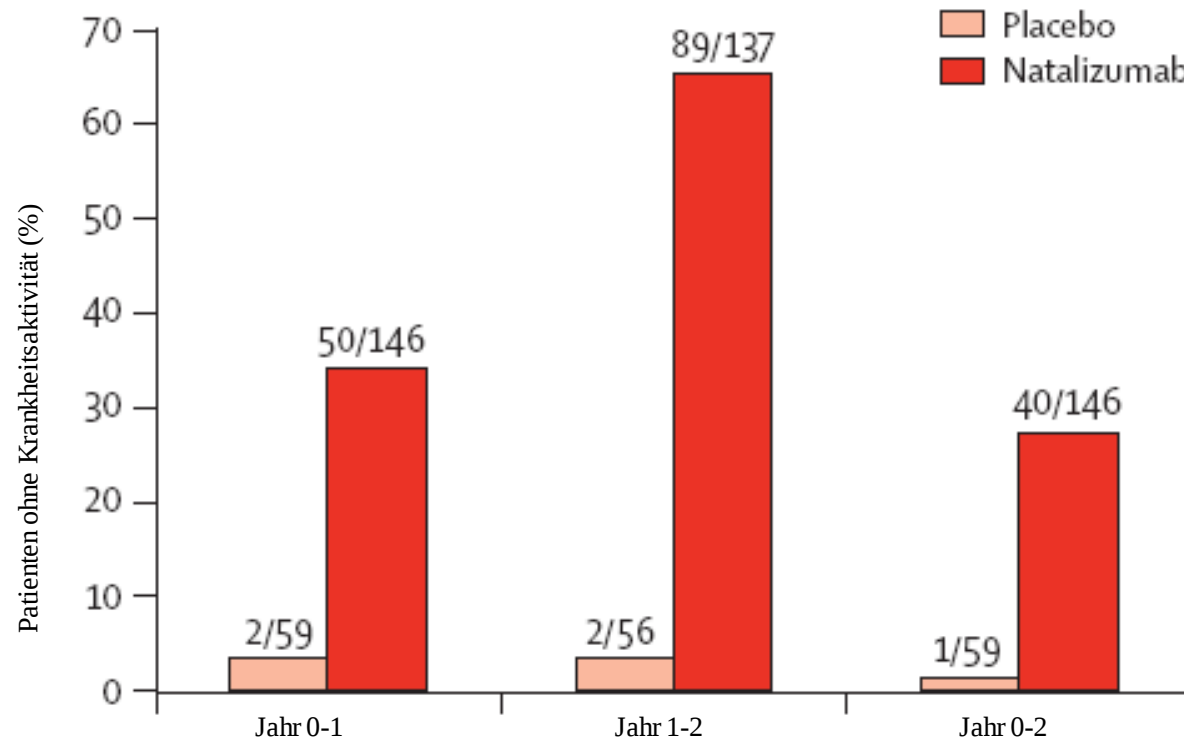
Natalizumab (Tysabri)



Natalizumab

Freiheit von Krankheitsaktivität

hochaktive Patienten



Natalizumab



Aktuelle Sicherheitsdaten



Progressive multifokale Leukencephalopathie (PML)

Ca 90.000 Patienten unter Tysabri (weltweit)

- 201 PML-Patienten (1/2012)
- Ca 20% der Patienten sind verstorben, ca 50% behalten eine schwerere Behinderung zurück



Anti-JCV-Antikörpertest

- Es steht seit 2011 ein JCV-Antikörpertest zur Verfügung
- JCV-Ak ist positiv bei etwa 50 bis 60%
- Patienten, die JCV-Ak positiv sind, sollten Tysabri am Besten nicht nehmen.
- Bis dato ist nur ein Patient mit PML Ak-positiv

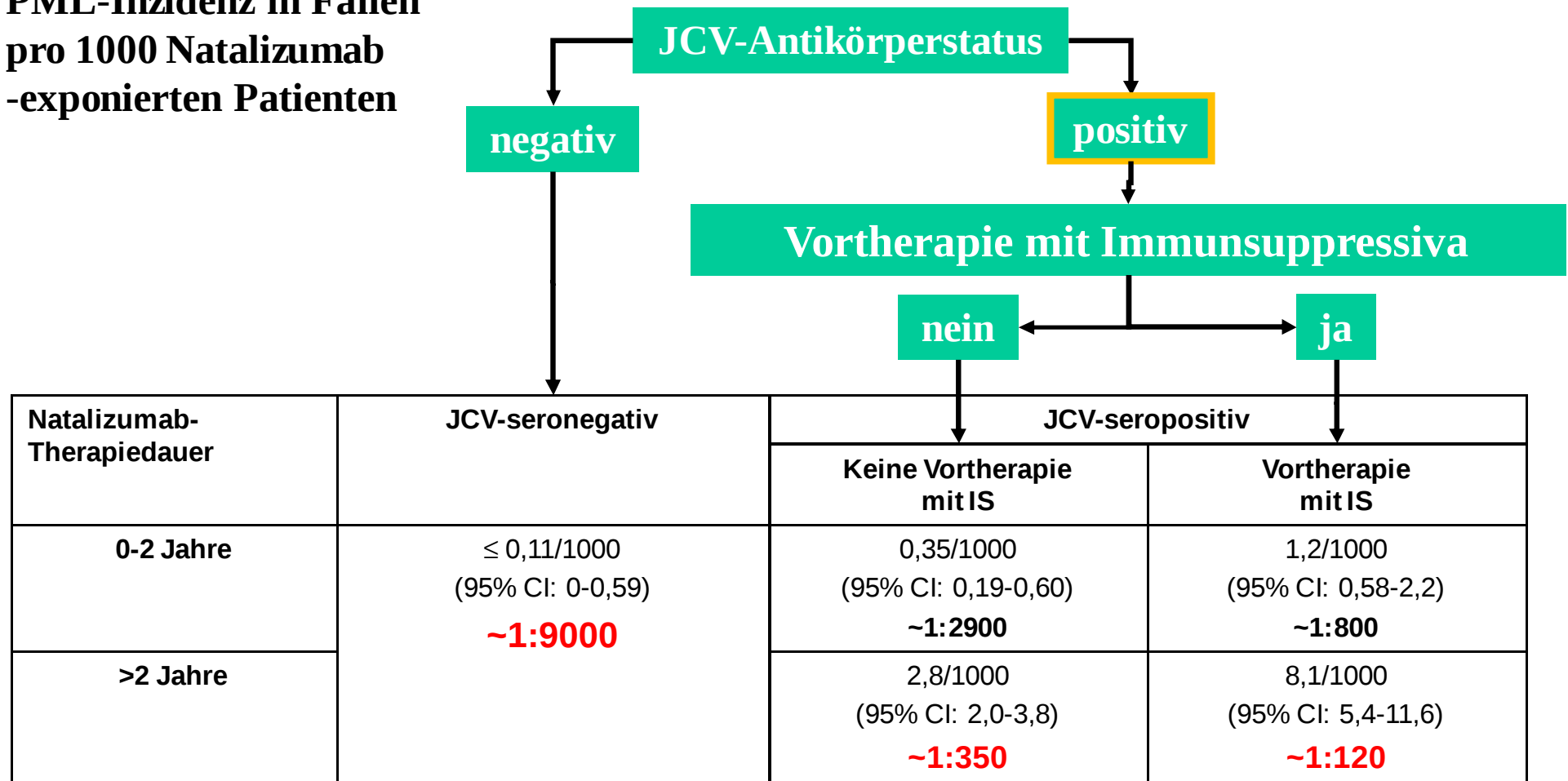


JC = John Cunningham
nicht
Jacob Creutzfeld



Hypothetische Risiko-Stratifizierung: Vorheriger Gebrauch von Immunsuppressiva, Behandlungsdauer und Anti-JCV-Antikörperstatus

**PML-Inzidenz in Fällen
pro 1000 Natalizumab
-exponierten Patienten**



Was gibt es Neues ?





Fingolimod (FTY720, Gilenya®)



§ Entwickelt aus **Myriocin**

Metabolit aus dem Pilz *Isaria Sinclarii*

§ **Kapsel**, 1x tgl. als Dauertherapie

§ **Monotherapie**, keine parallele Gabe von Interferon etc.

§ **Pharmakologie:**

Hohe orale Bioverfügbarkeit, Verteilung in allen Geweben, HWZ 8,8 Tage, Abbau über CYP4F2, renale Ausscheidung

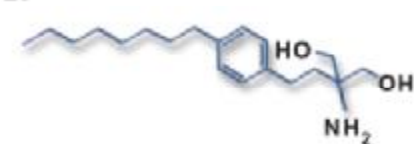
§ **Strukturelles Analogon**

zu natürlich vorkommendem **Sphingosin**

Sphingosine



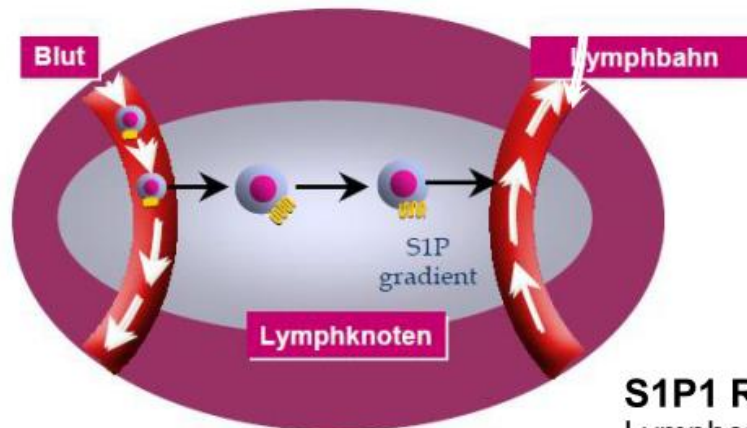
FTY720



Wirkmechanismus

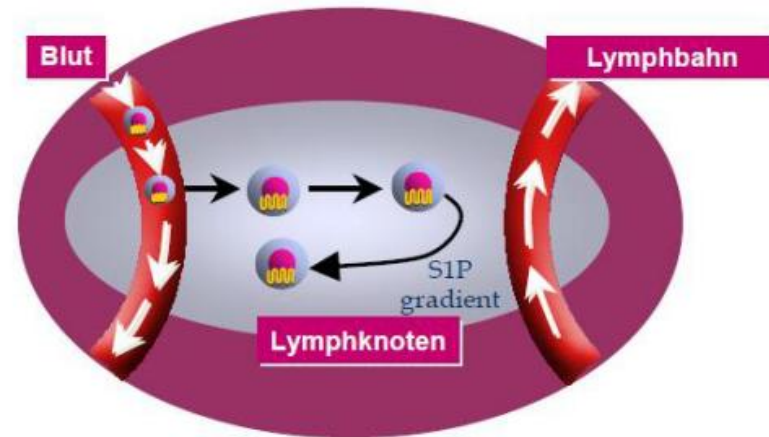
Normal

Lymphozyten zirkulieren zwischen Lymphknoten und Blut



S1P1 Rezeptor

Lymphozyten treten über ein Signal des S1P1 Rezeptors aus.



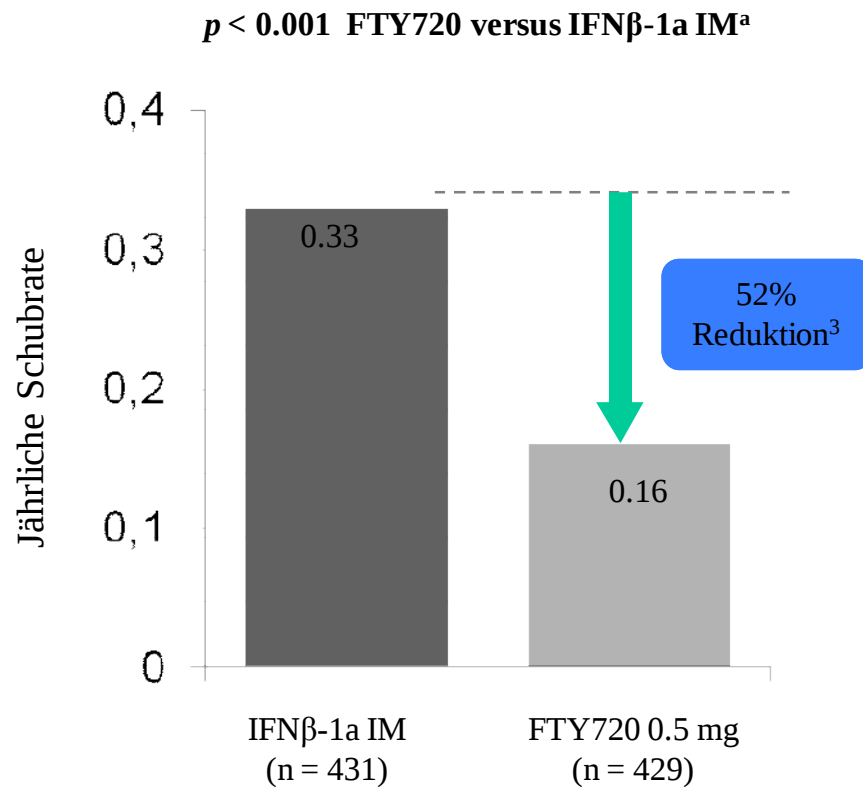
Fingolimod verhindert Lymphozyten-Egress aus den Lymphknoten

Brinkmann et al. *Am J Transplant* 2004;4:1019-25; 2.
Schwab and Cyster. *Nat Immunol* 2007;8:1295-301;

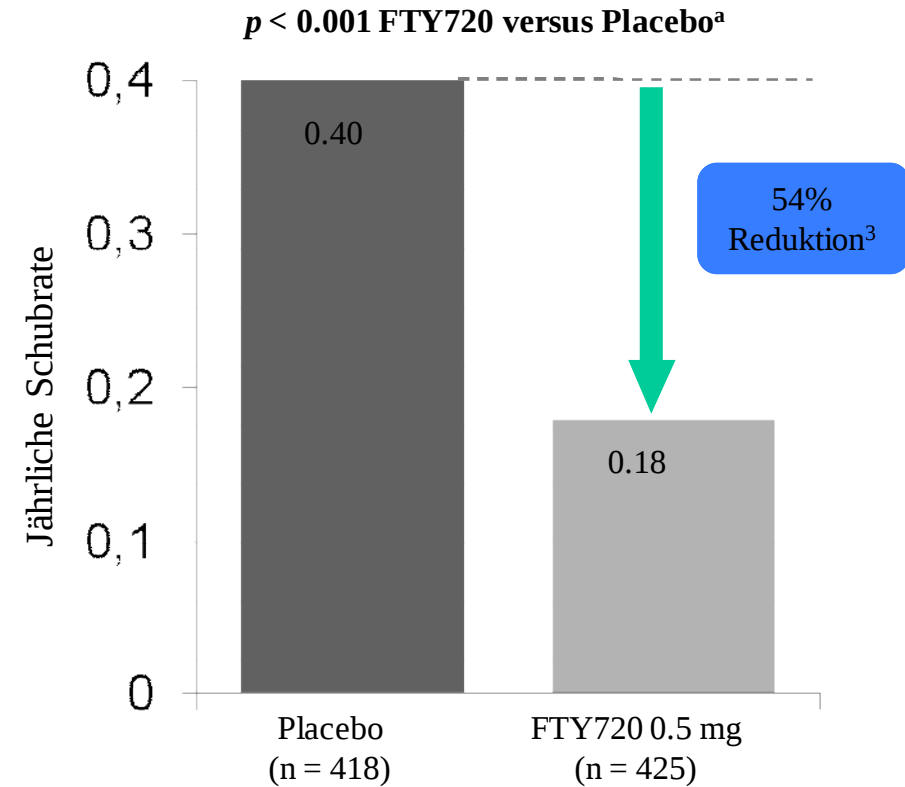


Signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate vs. IFN β -1a IM und Placebo

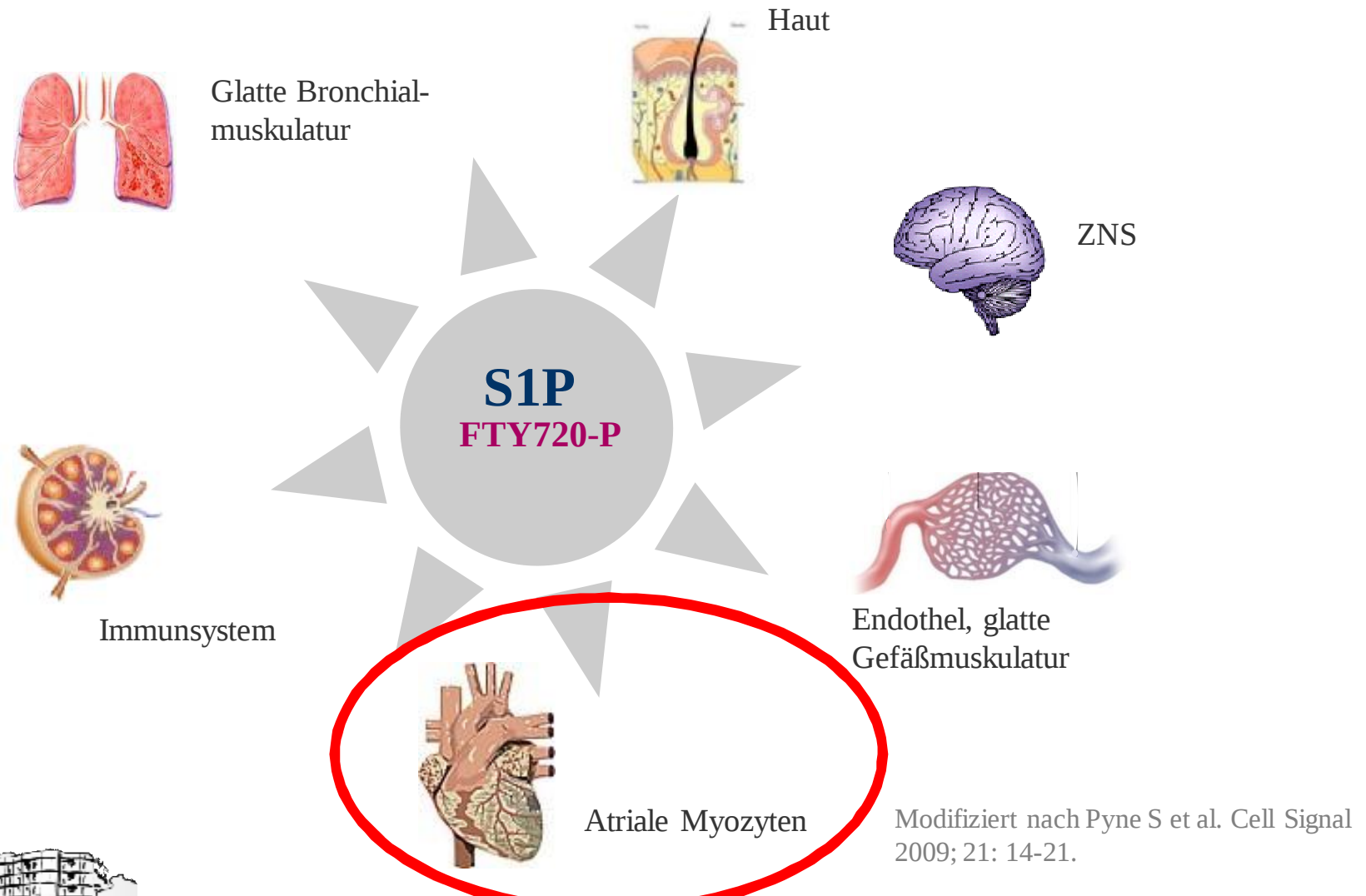
TRANSFORMS 1-Jahres-Ergebnisse¹



FREEDOMS 2-Jahres-Ergebnisse²



S1P-Rezeptoren sind weit verbreitet

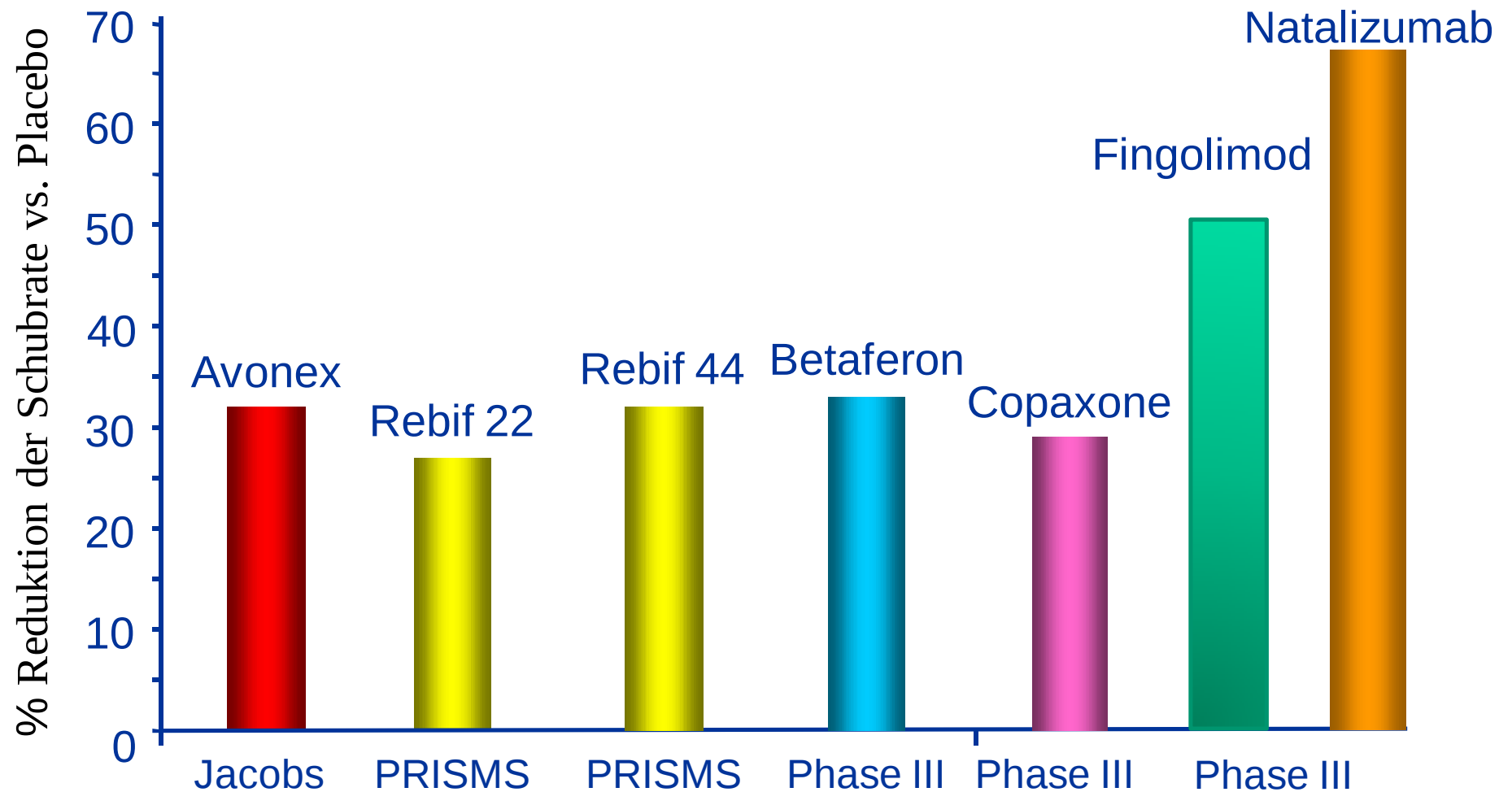


Umgang mit Gilenya

- Engmaschige Überwachung von BD und P während mind. 6 h nach Einnahme der Erstdosis.
- EKG vor Beginn und nach der 6-stündigen Überwachung.
- Fundoskopie vor Beginn und nach 3-4 Monaten
- Visusuntersuchung durch den Neurologen alle 6 Monate
- Regelmässige ophthalmologische Untersuchung bei Diabetes mellitus, Uveitis oder Makulaödem in der Vorgeschichte
- Leberwerte vor Beginn, nach 1, 3, 6 Monaten, dann periodisch
- Regelmässige Kontrolle des Blutbildes



Vergleich der Immunmodulatoren



Dimethylfumarat – BG12

- Hintergrund
 - wird seit den `80er Jahren bei der Schuppenflechte angewandt
 - erste Studie zur Wirksamkeit bei MS 1995 (Schimrigk et al. 2006)



- Wirkmechanismus
 - verstärkt endogene entzündungshemmende Botenstoffe und möglicherweise auch protektive Mechanismen



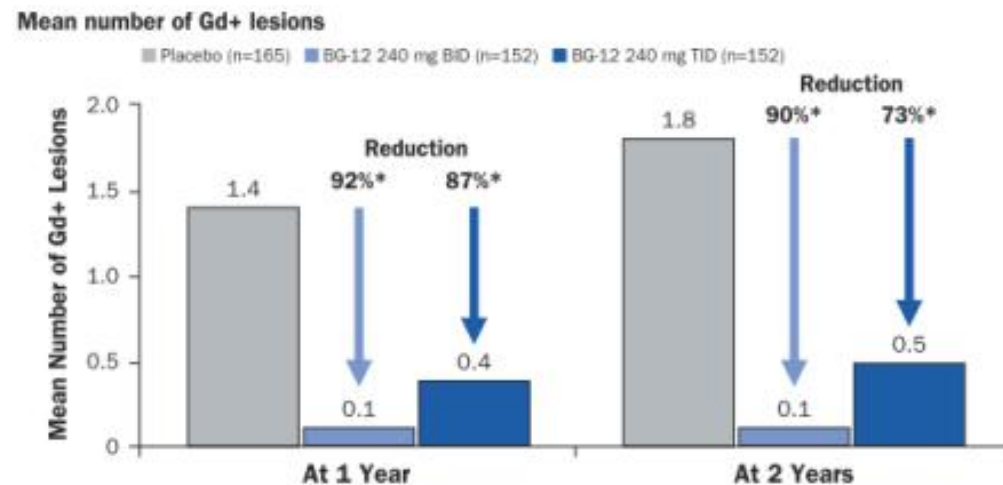
CONFIRM/DEFINE - Studie

Phase III:

- > 3000 Personen mit schubförmiger MS
- BG-12 vs Placebo und vs COP-1 und Placebo
- 2x/d oder 3x/d

Ergebnis:

Reduktion der Schubrate um 44% (2/d) und um 51% (3/d) im Vergleich zu Placebo nach zwei Jahren.

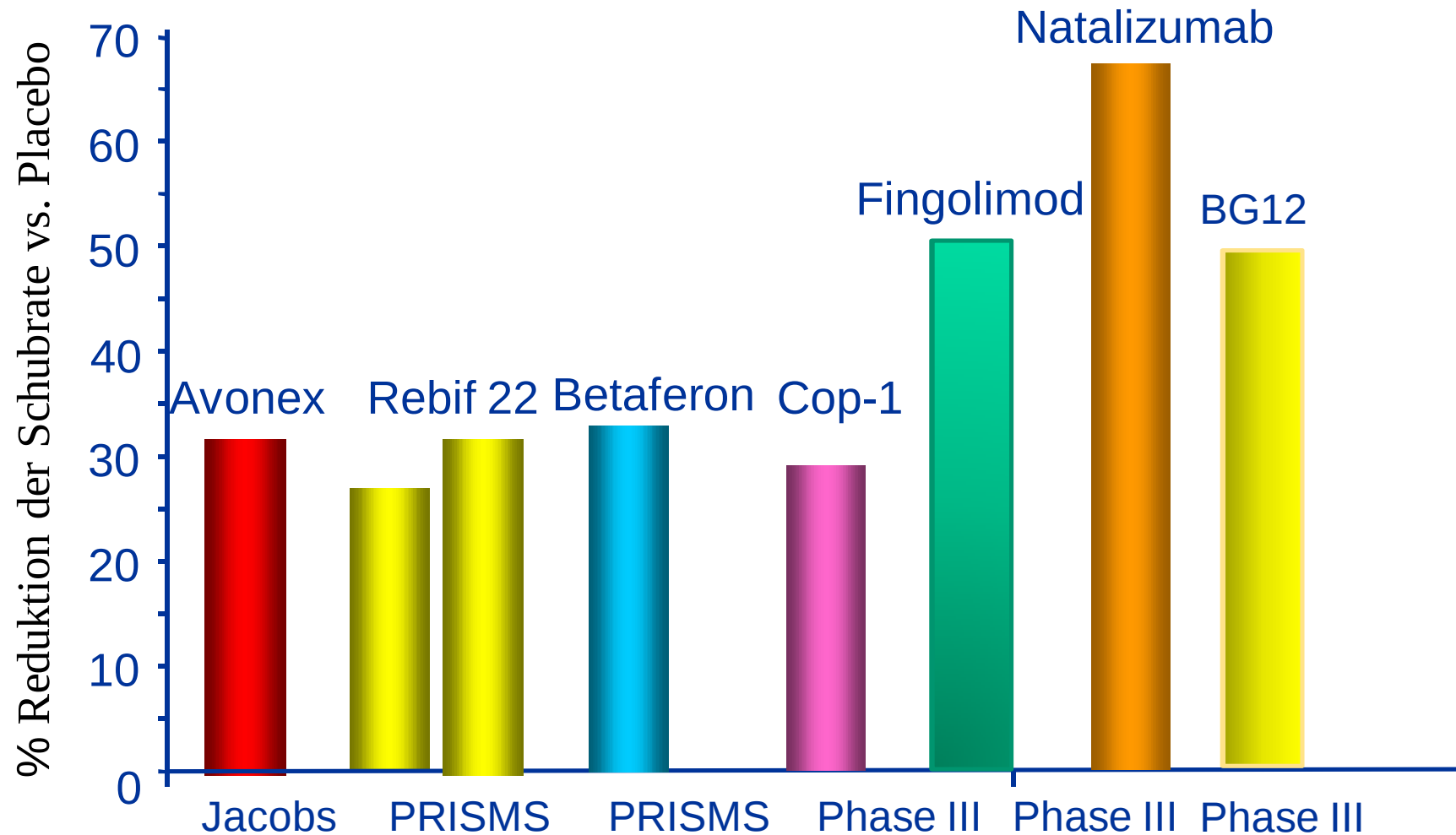


Potentielle Nebenwirkungen

AE, n (%) ^a	Placebo (n=408)	BG-12 240 mg BID (n=410)	BG-12 240 mg TID (n=416)	Total BG-12 (n=826)
Any event	387 (95)	395 (96)	396 (95)	791 (96)
Flushing ^b	20 (5)	154 (38)	132 (32)	286 (35)
MS relapse	189 (46)	111 (27)	114 (27)	225 (27)
Nasopharyngitis	101 (25)	108 (26)	109 (26)	217 (26)
Headache	80 (20)	81 (20)	80 (19)	161 (19)
Diarrhea ^b	55 (13)	62 (15)	78 (19)	140 (17)
Fatigue	54 (13)	57 (14)	63 (15)	120 (15)
Upper respiratory tract infection	53 (13)	63 (15)	51 (12)	114 (14)
Urinary tract infection	53 (13)	55 (13)	54 (13)	109 (13)
Nausea ^b	38 (9)	53 (13)	54 (13)	107 (13)
Back pain	57 (14)	59 (14)	46 (11)	105 (13)
Upper abdominal pain ^b	28 (7)	40 (10)	52 (13)	92 (11)
Proteinuria ^b	34 (8)	38 (9)	50 (12)	88 (11)
Abdominal pain ^b	22 (5)	46 (11)	37 (9)	83 (10)
Arthralgia	39 (10)	46 (11)	37 (9)	83 (10)
Influenza	39 (10)	34 (8)	48 (12)	82 (10)
Pruritus ^b	19 (5)	42 (10)	34 (8)	76 (9)
Vomiting ^b	24 (6)	40 (10)	30 (7)	70 (8)



Vergleich der Immunmodulatoren



Weitere Kandidaten

- **Teriflunomide (Aubagio®)** Tbl
hemmt die B- und T-Zellproliferation
Zulassung für 2013 erwartet
- **Laquinimod** Tbl
hemmt die T-Zellproliferation, Zytokinshift
Zulassung für 2013/2014 erwartet
- **Alemtuzumab (Lemtrada)** iv
hemmt CD52 Rezeptoren auf Immunzellen
2014 ?
- **Daclizumab (DAC)** SC
hemmt CD 25 Rezeptoren auf Immunzellen
2014 ?



Weitere Kandidaten

- **PEG-Interferon beta-1a** im/sc
Langzeit IFN (alle 2-4 Wochen)
- **Ocrelizumab** iv
hemmt CD19 - Rezeptoren auf Immunzellen (B-Zellen)

<http://www.dmsg.de/ms-erforschen/>



Danke für die Aufmerksamkeit !

TDMS, Februar 2012



Klinik für Neurologie
am Klinikum Lüdenscheid
Zentrum für Multiple Sklerose
Akad. Lehrkrankenhaus der Universität Bonn



Neurologische Klinik am Klinikum Lüdenscheid
Zentrum für Multiple Sklerose